

English Translation of Korean Patent Publication
(Unexamined) No. 1999-31274

Unexamined Publication No.: 1999-31274

5 Published Date: May 6, 1999

Application No.: 10-1997-0051925

Application Date: October 10, 1997

10 Assignee: Korea R.P. Scherer Corporation

(Representative: Young Tae Lee)

Youngdong Bldg., 832 Yeoksam-dong, Kangnam-ku,
Seoul

15 Inventors:

1. Hwang Young IL

196-46, Maetan 2-dong, Paldal-ku, Suwon-city,
Kyeongki Province, Korea

2. Lee Keung Sik

20 84-9 Hwaseo-dong, Changan-ku, Suwon-city,
Kyeongki Province, Korea

3. Kim Su Dong

BEST AVAILABLE COPY

2

101-1005 Hyundai Apartment, Maetan 4-dong,
Paldal-ku, Suwon-city, Kyeongki Province, Korea

Request for Examination: Yes

5

Title Of The Invention:

A composition for use in the shell of a chewable soft
gelatin capsule

10 **Abstract:**

The present invention provides a composition for
use in the shell of a chewable soft gelatin capsule
having soft mouth feel. In particular, it relates to a
15 composition for use in the shell of a chewable soft
gelatin capsule consisting of 5-30% by weight of starch,
15-35% by weight of gelatin, 20-45% by weight of
plasticizer and 10-40% by weight of distilled water,
based on the total weight of the composition. The soft
20 gelatin capsule with the shell of a chewable soft
gelatin capsule prepared according to the present
invention as an outer sheath has effects in that it has
soft mouth feel when chewed; it is rapidly dissolved for
the ease of administration; it is non-sticky when stored

3

for an extended period of time and it has good
disintegrating and preservation properties.

SPECIFICATION

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 TECHNICAL FIELD AND BACKGROUND ART

The present invention relates to a composition for use in the shell of a soft gelatin capsule encapsulating contents to be filled (capsule fill), wherein the capsule fill comprises known pharmaceutical active ingredients.

Capsules include hard gelatin capsules wherein a medicine is filled into a gelatin capsule and soft gelatin capsules prepared by a shell forming with gelatin membrane of flexibility. Capsules are void of unpleasant taste or odor because the medicament fills are encapsulated with gelatin. Further, they are easily softened when moisturized with water. They can also release medicaments rapidly and are capable of being colored. They can be manufactured in a relatively simple manner and can be massively produced. For the above reasons, capsules have been widely used along with tablets as a main stream of solid preparation.

However, soft gelatin capsules presently being commercially available employ a large quantity of unsaturated fat as a carrier or excipient, by which cross-linking may occur due to free radical, aldehyde, ketone and the like derived from peroxides generated from auto-oxidation of the unsaturated fat when stored for an extended period of time, which in turn delay the disintegration of the capsules. Further, capsules have disadvantages in that, due to the stickiness peculiar to gelatin, they have a tendency to be adhered to another, deformed or disrupted due to deteriorated adhesive strength at the adhesion part. In addition, in the case of known chewable soft gelatin capsules, they may have problems in that the capsule shells may become tenacious during the extended period of storage time, badly deteriorating the mouth feel upon chewing.

SUBJECT TO BE SOLVED BY THE INVENTION

20

Accordingly, as a result of assiduous studies for several years to solve the above-mentioned problems, the present inventors have succeeded in developing a composition of use in the shell of a chewable soft

gelatin capsule which has soft mouth feeling, preserves good disintegrating property when stored for an extended period of time, shows less adhesion of capsules due to less stickiness and good preservation property with
5 little deformation of appearance.

CONSTITUTION AND EFFECT OF THE INVENTION

In general, soft gelatin capsules are manufactured
10 by an extrusion molding process in which a medicament in the form of liquid, paste, tablet and the like is filled into two capsule shells (correspond to exterior sheath of capsules) with increased plasticity by adding a plasticizer such as glycerol, sorbitol and the like to
15 gelatin and then subjected to extrusion molding by use of suitable mold.

In general, compositions for use in the shell of soft gelatin capsules are produced by adding
20 plasticizer, distilled water, other auxiliary agent to gelatin. The composition for use in the shell of a soft gelatin capsule according to the present invention can be produced by formulating one more of starch with the general composition for use in the shell of soft gelatin

capsules. The resultant composition is capable of being chewable with soft mouth feeling, shows good disintegrating property because moist is maintained constant when stored for an extended period of time, and
5 shows less adhesion of capsules due to little stickiness.

The composition for use in the shell of a soft gelatin capsule according to the present invention
10 comprises 5-30% by weight of starch, 15-35% by weight of gelatin, 20-45% by weight of plasticizer and 10-40% by weight of distilled water.

Preferably, the present composition comprises 10-
15 24% by weight of starch, 16-26% by weight of gelatin, 30-45% by weight of glycerol and 18-30% by weight of distilled water.

In case that the amount of starch exceeds 30% by
20 weight, the viscosity of composition decreases, making the sheet formation difficult, which in turn renders the capsule molding impossible. Further, the capsule fill will exude due to the deteriorated adhesion property of capsules. In case that the amount of starch is less than

5% by weight, the mouth feeling upon chewing will be deteriorated; the adhesion of capsules will occur; and the deformation of capsules get worse. In this regard, it is preferred that starch is used in an amount of 5-
5 30% by weight.

Starch used in the present invention is preferably oxidized starch, acetylated distarch adipate, acetylated distarch phosphate, starch sodium octenyl succinate,
10 monostarch phosphate, distarch phosphate, phosphated distarch phosphate, starch acetate, hydroxypropyl distarch phosphate, hydroxypropyl starch, corn starch, potato starch, sweet potato starch and the like.

15 Particularly, starch acetate, oxidized starch and corn starch are more preferred.

As a plasticizer, any one of conventional plasticizers such as glycerol, sorbitol and the like may
20 be used, but glycerol is preferred.

The composition for use in the shell of a capsule according to the present invention may comprise one or more of auxiliary agent such as preservative, sweetening

agent, coloring agent, flavoring agent and the like, if necessary, in alone or in a mixture, wherein the auxiliary agent can be added in an amount of 0.1-10% by weight, based on the total weight of the composition.

5

Furthermore, gums can also be added in order to improve the mouth feeling upon chewing the soft gelatin capsule. The example of gums includes dammar gum, tamarind gum, guar gum, xanthan gum, arabic gum, gellan gum, masticatory substances, karaya gum, psyllium gum, tara gum, tragacanth gum, gum ghatti, ester gum and the like. Particularly, arabic gum is preferred.

Soft gelatin capsules can be produced by known technology such as plate process, rotary die process and the like in which a suitable capsule fill (often pharmaceutical ingredient) is filled into a shell made of the composition for use in the shell of a capsule according to the present invention.

20

The present invention will be described in more detail by showing the examples, but it should be understood that the present invention is not restricted by these examples.

Example 1

360 g of glycerol, 60 g of starch acetate
5 (Perfectamyl Gel MB™) and 100 g of oxidized starch
(Perfectamyl Gel 45™) were introduced to 100 g of
distilled water, and then stirred. To this was added
260 g of gelatin, warmed to 90°C and stirred under
reduced pressure to expand and dissolve the gelatin
10 (formulation 1).

To a separate vessel, 15 g of distilled water, 5 g
of citric acid, 3 g of aspartame, 2 g of quinoline
yellow and 3 g of titanium dioxide (TiO₂) were
15 introduced. After complete dissolution, 10g of lemon
flavoring agent (oil) was added and mixed (formulation
2).

Said formulations 1 and 2 were vehemently stirred
20 to uniformly disperse the formulation, and subjected to
reduced pressure for removing bubbles, thereby obtaining
a composition for use in the shell of a soft gelatin
capsule.

Example 2

A composition for use in the shell of a soft gelatin capsule was prepared by modifying the formulating ratio in accordance with the procedure as described in Example 1.

| | Component | Weight |
|---------------|--------------------------------------|--------|
| Formulation 1 | Gelatin | 300g |
| | Glycerol | 370g |
| | Distilled water | 250g |
| | Starch acetate (Perfectamyl Gel MB™) | 80g |
| Formulation 2 | Quinoline yellow | 2g |
| | Titanium dioxide | 3g |
| | Distilled water | 15g |

Example 3

A composition for use in the shell of a soft gelatin capsule was prepared by modifying the formulating ratio in accordance with the procedure as described in Example 1.

| | Component | Weight |
|---------------|--------------------------------------|--------|
| Formulation 1 | Gelatin | 220g |
| | Glycerol | 330g |
| | Distilled water | 200g |
| | Starch acetate (Perfectamyl Gel MB™) | 150g |
| | Starch acetate (Perfectamyl Gel 45™) | 100g |
| | | |

12

| | | |
|---------------|--------------------|-----|
| Formulation 2 | Lemon flavor (oil) | 10g |
| | Citric acid | 5g |
| | Aspartame | 3g |
| | Quinoline yellow | 2g |
| | Titanium dioxide | 3g |
| | Distilled water | 15g |

Example 4

A composition for use in the shell of a soft
 5 gelatin capsule was prepared by modifying the
 formulating ratio in accordance with the procedure as
 described in Example 1.

| | Component | Weight |
|---------------|--------------------------------------|--------|
| Formulation 1 | Gelatin | 260g |
| | Glycerol | 350g |
| | Distilled water | 270g |
| | Starch acetate (Perfectamyl Gel MB™) | 120g |
| Formulation 2 | Lemon flavor (oil) | 50g |
| | Citric acid | 10g |
| | Aspartame | 10g |
| | Quinoline yellow | 2g |
| | Titanium dioxide | 3g |
| | Distilled water | 15g |

10 Example 5

A composition for use in the shell of a soft
 gelatin capsule was prepared by modifying the

formulating ratio in accordance with the procedure as described in Example 1.

| | Component | Weight |
|---------------|--------------------|--------|
| Formulation 1 | Gelatin | 200g |
| | Glycerol | 312g |
| | Distilled water | 212g |
| | Corn starch | 143g |
| | Arabic gum | 133g |
| Formulation 2 | Lemon flavor (oil) | 10g |
| | Citric acid | 5g |
| | Aspartame | 3g |
| | Quinoline yellow | 2g |
| | Titanium dioxide | 3g |
| | Distilled water | 15g |

5 Example 6

A composition for use in the shell of a soft gelatin capsule was prepared by modifying the formulating ratio in accordance with the procedure as described in Example 1.

10

| | Component | Weight |
|---------------|--------------------|--------|
| Formulation 1 | Gelatin | 290g |
| | Glycerol | 250g |
| | Distilled water | 240g |
| | Corn starch | 140g |
| | Arabic gum | 80g |
| Formulation 2 | Lemon flavor (oil) | 10g |
| | Citric acid | 5g |
| | Aspartame | 3g |
| | Quinoline yellow | 2g |
| | Titanium dioxide | 3g |
| | Distilled water | 15g |

Comparative Example 1

300 g of glycerol and 384 g of gelatin were
5 introduced to 316 g of distilled water, heated to 90°C
and then stirred under reduced pressure to expand and
dissolve the gelatin (formulation 1).

To a separate vessel, 15 g of distilled water, 5 g
10 of citric acid, 3 g of aspartame, 2 g of quinoline
yellow and 3 g of titanium dioxide (TiO₂) were introduced
and completely expanded and dissolved. To the solution,
10g of lemon flavoring agent (oil) was added and mixed
(formulation 2).

15

Said formulations 1 and 2 were vehemently stirred
to uniformly disperse the formulation, and subjected to
reduced pressure to remove bubbles, thereby obtaining a
composition for use in the shell of a soft gelatin
20 capsule.

Comparative Example 2

A composition for use in the shell of a soft gelatin capsule was prepared by modifying the formulating ratio in accordance with the procedure as described in Comparative Example 1.

5

| | Component | Weight |
|---------------|--------------------|--------|
| Formulation 1 | Gelatin | 434g |
| | Glycerol | 200g |
| | Distilled water | 366g |
| Formulation 2 | Lemon flavor (oil) | 10g |
| | Citric acid | 5g |
| | Aspartame | 3g |
| | Quinoline yellow | 2g |
| | Titanium dioxide | 3g |
| | Distilled water | 15g |

Test Example 1: Test of storage stability for an extended period of time

10 1) Preparation of capsule fill and soft gelatin capsule

120 g of HCO and 40 mg of yellow beeswax were completely dissolved to form solution 1.

15

In a separate vessel, 420 mg of medium chain triglyceride (MCT), 18 mg of lecithin, 38 mg of lemon flavor and 600 mg of sorbitol were mixed. To this was added solution 1 with stirring, and then thoroughly

16

stirred. The resultant material was subjected to milling, from which bubble was removed to give a capsule fill.

5 1236 mg of capsule filling was filled by a rotary die process into shells made of the compositions for use in the shell of soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2 and then subjected to molding to give soft gelatin capsules.

10

2) Test of storage stability for an extended period of time

15 The soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2 were stored at room temperature for two years and was tested for storage stability with respect to five items, i.e., hardness, bursting strength, disintegration property, appearance and mouth feeling upon chewing at the time of
20 initial storage period and after six months, one year or two years of storage.

(1) Hardness Test

Six soft gelatin capsules of Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2, respectively, were chosen and measured for their hardness by the use of hardness measuring instrument U-73 (BAREISS). The average values
5 of the measured hardness are as listed in Table 1.

[Table 1] Result of hardness test (unit: Newton/20 seconds)

| | Initial | Six months | One year | Two years |
|------------------------|---------|------------|----------|-----------|
| Example 1 | 1.2 | 1.0 | 1.1 | 1.1 |
| Example 2 | 1.0 | 1.1 | 1.0 | 1.0 |
| Example 3 | 0.9 | 0.9 | 1.0 | 1.0 |
| Example 4 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Example 5 | 2.0 | 1.7 | 1.6 | 1.6 |
| Example 6 | 2.1 | 2.3 | 1.9 | 1.8 |
| Comparative. Example 1 | 2.0 | 0.9 | 0.5 | 0.4 |
| Comparative. Example 2 | 2.3 | 2.0 | 0.8 | 0.6 |

10

As can be seen from the result shown in Table 1, the soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 maintained their hardness without substantial change after storage of two years. On the other hand, the soft
15 gelatin capsules according to Comparative Examples 1 and 2 showed a rapid decrease of hardness after storage of one year.

(ii) Burst strength test

Three soft gelatin capsules of Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2, respectively, were chosen and measured for their burst strength by the use of bursting strength tester 174886 (JUJIHARA SEISAKUSHO). The average values of the measured bursting strength are as listed in Table 2.

10 [Table 2] Result of Burst Strength Test (Unit: Kgf)

| | Initial | Six months | One year | Two years |
|------------------------|---------|------------|----------|-----------|
| Example 1 | 18 | 18 | 17 | 15 |
| Example 2 | 18 | 17 | 17 | 16 |
| Example 3 | 20 | 20 | 19 | 18 |
| Example 4 | 20 | 20 | 19 | 18 |
| Example 5 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Example 6 | 20 | 20 | 19 | 19 |
| Comparative. Example 1 | 20 | 14 | 10 | 8 |
| Comparative. Example 2 | 17 | 14 | 11 | 10 |

As can be seen from the result shown in Table 2, the soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 maintained their bursting strength without substantial change after storage of two years. On the other hand, the soft gelatin capsules according to Comparative

Examples 1 and 2 showed a rapid decrease of bursting strength after storage over an extended period of time.

(iii) Appearance test

5

100 soft gelatin capsules of Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2, respectively, were measured visually. The results are as listed in Table 3.

10 [Table 3] Result of Appearance Test (Number of capsules where decolorization or deformation occurred)

| | Initial | Six months | One year | Two years |
|---------------------------|---------|------------|----------|-----------|
| Example 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Comparative. Example 1 | 0 | 3/100 | 70/100 | 100/100 |
| Comparative. Example 2 | 0 | 0 | 30/100 | 48/100 |

As can be seen from the result shown in Table 3,
15 the soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 maintained their appearance without substantial change after storage of two years. On the other hand, the soft gelatin capsules according to Comparative Examples 1 and

2 showed decolorization or deformation in many number of capsules upon storage for an extended period of time.

(iv) Test of Mouth Feel of capsule upon chewing

5

Three soft gelatin capsules of Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2, respectively, were chosen and were tested for disintegrating property by using disintegrating property tester DIT-200/400 (Dongyang Corporation) in accordance with the first method described in test of disintegration in Korea Pharmacopeia. The test was conducted over three times and the average time required for the capsules to be completely disintegrated was measured. The results are as listed in Table 5.

15

[Table 4] Result of Mouth Feel of capsule upon chewing

| | | Initial | Six months | One year | Two years |
|-----------|----|---------|------------|----------|-----------|
| Example 1 | KG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | WW | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 2 | KG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | WW | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 3 | KG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | WW | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 4 | KG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | WW | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 5 | KG | 0 | 0 | 0 | 0 |

21

| | | | | | |
|---------------------------|----|----|----|----|----|
| | WW | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Example 6 | KG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | WW | 0 | 0 | 0 | |
| Comparative. Example 1 | KG | 3 | 5 | 10 | 10 |
| | WW | 4 | 8 | 10 | 10 |
| Comparative. Example 2 | KG | 5 | 10 | 10 | 10 |
| | WW | 10 | 10 | 10 | 10 |

Note: KG: Kinder garden students

WW: Working women

5 (v) Disintegrating Property Test

Six soft gelatin capsules of Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2, respectively, were chosen and tested for 10 kindergarten students and 10 workingwomen. The number of subjects who felt "separation of fill and capsule" at the time of chewing is reported in Table 4.

15 [Table 5] Result of Disintegrating Property Test
(minute, second)

| | Initial | Six . months | One year | Two years |
|-----------|---------|-----------------|----------|-----------|
| Example 1 | 3, 25 | 5, 10 | 7, 20 | 10, 10 |
| Example 2 | 4, 11 | 4, 50 | 7, 28 | 10, 20 |
| Example 3 | 4, 50 | 6, 30 | 8, 10 | 11, 10 |
| Example 4 | 6, 10 | 6, 40 | 8, 30 | 11, 40 |
| Example 5 | 3, 50 | 5, 30 | 6, 10 | 9, 10 |
| Example 6 | 4, 10 | 4, 30 | 7, 20 | 10 |

22

| | | | | |
|---------------------------|-------|--------|--------|--------|
| Comparative. Example 1 | 8, 10 | 15, 50 | 23, 40 | 28, 10 |
| Comparative. Example 2 | 9, 20 | 13, 0 | 19, 0 | 23, 20 |

As can be seen from the result shown in Table 5, the soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 and Comparative Examples 1 and 2 have similar disintegrating properties during the initial period. After six months of storage, the soft gelatin capsules according to Examples 1 to 6 demonstrated a slow decrease in disintegration of capsules. On the contrary, the soft gelatin capsules according to Comparative Examples 1 and 2 showed a rapid decrease in disintegration of capsules, which exceeds 20 minutes of a standard value for judging suitability as prescribed in Korea Pharmacopeia, thereby determined as unsuitable preparation.

15

EFFECT OF THE INVENTION

As can be seen from the above-mentioned experimental results, the composition for use in the shell of a soft gelatin capsule according to the present invention has excellent effects in that they maintain their initial hardness and burst strength upon storage

20

23

for an extended period of time; they are much less deformed or decolorized; they are capable of maintaining excellent disintegrating property and have good mouth feeling upon chewing as well as rapid dissolution rate.

5

CLAIMS :

1. A composition for use in the shell of a
chewable soft gelatin capsule comprising 5-30% by weight
5 of starch, 15-35% by weight of gelatin, 20-45% by weight
of plasticizer and 10-40% by weight of distilled water.

2. A composition according to claim 1, the
composition comprising 10-24% by weight of starch, 16-
10 26% by weight of gelatin, 30-45% by weight of glycerol
and 18-30% by weight of distilled water.

3. A composition according to claim 2, the
plasticizer is glycerol.

15

4. A composition according to claim 3, the starch
is one or more starch selected from the group consisting
of oxidized starch, acetylated distarch adipate,
acetylated distarch phosphate, starch sodium octenyl
20 succinate, monostarch phosphate, distarch phosphate,
phosphated distarch phosphate, starch acetate,
hydroxypropyl distarch phosphate, hydroxypropyl starch,
corn starch, potato starch and sweet potato starch, or
mixture thereof.

5. A composition according to claim 4, the starch is starch acetate, oxidized starch or corn starch.

5 6. A composition according to claim 5, further comprising one or more of auxiliary agents such as preservative, sweetening agent, coloring agent and flavoring agent, wherein the auxiliary agent can be added in an amount of 0.1-10% by weight, based on the
10 total weight of the composition.

7. A composition according to claim 6, further comprising arabic gum.

15 8. A soft gelatin capsule with a shell made of the composition according to claim 1 as an outer sheath.

공개특허특1999-0031274

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

LAYING-OPEN PUBLICATION

(51) Int. Cl. 8
A61K 9/48

(1) 공개번호 특1999-0031274

(43) 공개일자 1999년05월06일

(21) 출원번호 10-1997-0061926

(22) 출원일자 1997년10월10일

(71) 출원인 한국 알.피.에러 주식회사 이영태
서울특별시 강남구 역삼동 832 명동빌딩(72) 발명자 황영일
경기도 수원시 팔달구 매탄2중 196-46
이경식
경기도 수원시 장안구 차서동 84-9 호
김수동
경기도 수원시 팔달구 매탄4동 연대아파트 101-1005호

(74) 대리인 목업동

심사청구 : 있음

(54) 저작가능한 연질캡셀의 피막용 조성물

요약

본발명은 부드러운 질감을 갖는 저작가능한 연질 캡셀의 피막용 조성물을 제공하고자 하는 발명으로서, 보다 상세하게는 조성물 총중량을 기준으로 6 - 30%의 전분류, 16 - 35 %의 젤라틴, 20 - 45%의 가소제 및 10 - 40%의 정제수로 구성된 저작가능한 연질캡셀 피막용 조성물에 관한 발명으로서, 본발명에 따라 제조된 연질캡셀용 피막을 외막으로하는 연질캡셀은 저작시 부드러운 질감을 가지며 신속히 녹아 복용이 용이하면서도 장기보관시 용기 내에서 서로 붙지 않으며 우수한 봉해성 및 우수한 보존성을 갖는 효과가 있다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야 종래기술

본발명은 공지의 약효성분을 내용물로서 충전한 연질캡셀의 제조에 있어서, 충전내용물을 감싸는 연질캡셀의 피막용 조성물에 관한 것이다.

캡셀제에는 의약품은 젤라틴 캡셀에 충전한 경질 캡셀제(硬質 capsule)와 탄력성이 있는 젤라틴막으로 포피성형(包被成型)한 연질 캡셀제(軟質 capsule)가 있는 바, 캡셀제는 약물이 젤라틴으로 싸여 있으므로 불쾌한 맛이나 냄새를 감지할 수 없고 또 속에 적시면 미끄러져서 쉽게 연하시킬 수 있고, 캡셀로부터의 약물방출이 신속하고, 착색이 가능한 뿐만 아니라 제조공정이 비교적 간단하고 대량생산이 가능한 이점이 있어서, 정제와 함께 고품제제의 주류로 널리 사용되고 있다.

그러나, 현재 유통되고 있는 연질캡셀은 기제 및 무형제로 통포화지방을 다량 사용함으로 인하여 장기보존시 불포화지방의 자동산화로부터 생성되는 과산화물로부터 유도된 자유 라디칼, 알데하이드, 케톤 등에 의해 가교결합(cross-linking)이 발생하여 봉해가 지연되고, 젤라틴의 특성상 인습성(引濕性)이 커서 캡셀제끼리 달라붙거나 변형, 탈색하고, 또한 접착부위의 접착강도가 저하되어 캡셀이 쉽게 파열하는 등의 문제점이 있었다.

더 나아가, 공지의 저작가능한 연질캡셀의 경우 상기의 문제점과 더불어 장기 보존시 캡셀의 외피가 질겨져서 씹는 질감이 상당히 나빠지는 문제점이 있었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본발명자는 상기의 문제점을 해결하기 위해 수년간 연구를 거듭한 결과, 부드러운 질감으로 저작가능하면서도 장기보존시 우수한 용해성을 유지하고, 인습성이 적어서 캡셀제간의 접착이 적고, 외관변형이 적은 보존성이 우수한 연질 캡셀제의 외막용 조성물을 개발하기에 이르렀다.

발명의 구성 및 작용

보통 연질캡셀제는 젤라틴에 글리세롤, 솔비톨 등의 가소제를 가하여 가소성을 높인 2장의 캡셀 기재(基劑, 캡셀제의 외부 피막에 해당) 사이에 액체, 페이스트, 정제 등의 제형을 가진 의약품을 충전하여 적당한 형(型)을 써서 압축성형하여 제조한다.

통상 연질캡셀 외막용 조성물은 젤라틴에 가소제, 정제수, 기타 보조제들 가하여 제조하는 바, 본발명에 따른 연질캡셀 외막용 조성물은 여기에 1종 이상의 전분류를 배합함으로써 저작시 부드러운 질감을 갖고, 장기보존시에도 적당한 수분을 항상 유지하여 용해성이 우수하고 인습성이 낮아 캡셀제간의 접착이 적다.

본발명에 따른 연질캡셀제 피막용 조성물은 조성물 총중량을 기준으로하여 전분류 5 - 30%, 젤라틴 15 - 35%, 가소제 20 - 45% 및 정제수 10 - 40%로 구성된다.

바람직하기로 본조성물은 전분류 10 - 24%, 젤라틴 16 - 26%, 글리세롤 30 - 45% 및 정제수 18 - 30%로 구성된다.

전분의 배합비가 30%를 초과하면 조성물의 점도가 낮아져서 쉬트형성이 어려워져서 캡셀성형이 불가능하고, 캡셀의 접착력이 현저히 떨어져 내용물이 흘러나오는 문제가 있고, 전분의 배합비가 5% 미만이면 저작감이 나빠지고 캡셀간 접착이 일어날 뿐만 아니라 캡셀제의 변형이 심해지는 문제점이 발생하는 바, 전분의 배합비는 5 - 30%가 바람직하다.

본발명에서 사용되는 전분류로는 산화전분(Oxidized Starch), 아세틸아디판산이전분(Acetylated Distarch Adipate), 아세틸인산이전분(Acetylated Distarch phosphate), 옥테닐호박산나트륨전분(Starch Sodium Octenyl Succinate), 인산일전분(Monostarch Phosphate), 인산이전분(Distarch Phosphate), 인산화인산이전분(Phosphated Distarch Phosphate), 초산전분(Starch Acetate), 히드록시프로필인산이전분(Hydroxypropyl Distarch Phosphate), 히드록시프로필전분(Hydroxypropyl starch), 옥수수전분, 감자전분, 고구마전분 등이 바람직하다.

특히, 초산전분, 산화전분 및 옥수수전분이 더욱 바람직하다.

가소제로는 글리세롤, 솔비톨 등의 통상의 가소제 중 어느 것이라도 사용가능한 바, 글리세롤이 바람직하다.

본발명의 캡셀피막용 조성물에는 필요에 따라 방부제, 감미제, 착색제, 착향제 등의 보조제를 하나 또는 그 이상, 단독 또는 혼합하여 첨가할 수도 있는 바, 보조제는 조성물 총중량을 기준으로하여 0.1 - 10%로 첨가한다.

한편, 연질캡셀의 저작성을 증가시키기 위해 검류(Gums)를 첨가할 수도 있는데 첨가가능한 검류로는 담마검(Dammar Gum), 타마린드검(Tamarind Gum), 구아검(Guar Gum), 산탄검(Xanthan Gum), 아라비아검(Arabic Gum), 겔란검(Gellan Gum), 천연검(Masticatory Substances), 카라야검(Karaya Gum), 사일리움검(Payllium Gum), 타라검(Tara Gum), 트라가칸스검(Tragacanth Gum), 가티검(Gum Ghatti), 에스테르검(Ester Gum) 등이 있으며, 특히 아라비아검이 바람직하다.

본발명에 따른 연질캡셀 피막용 조성물을 외막으로하여 적당한 충전물(통상, 약효성분)을 충전한 연질캡셀제는 공지의 기술을 이용하여 제조가능한 바, 평판법(plate process), 로타리다이얼(rotary die process) 등을 이용하여 연질캡셀을 제조한다.

이하에서는 실시예를 통하여 본발명을 더욱 상세히 설명하는 바, 본발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1 정제수 220 g에 글리세롤 360 g, 초산 전분(Perfectamyl Gel MB™) 60 g 및 산화전분(Perfectamyl Gel 45™) 100 g 을 넣고 혼합하여 교반한 다음 젤라틴 260g을 넣고 90 ℃로 가온하여 갈아교반하여 뽕은, 용해시켰다(배합율 1).

멜로의 용기에 정제수 15 g 및 시트릭산 5g, 아스파탐 3g, 퀴놀린 멜로우 2 g, 이산화티타늄(TiO_2) 3 g 을 넣고 완전히 용해한 후 레몬 착향제(오일) 10 g을 추가하여 혼합하였다(배합물 2).

상기 배합물 1 및 2를 성형 30분전 강력히 교반하여 균질하게 분산시킨 다공 감압하여 기포를 제거하여 종알명에 따른 연질캡셀의 외막용 조성물을 완성하였다.

실시에 2각성분의 배합비를 다음과같이 하여 실시예 1의 방법에 따라서 연질캡셀의 외막용 조성물을 제조하였다.

| | 성분 | 중량 |
|-------|---------------------------|-------|
| 배합물 1 | 젤라틴 | 300 g |
| | 글리세롤 | 370 g |
| | 정제수 | 250 g |
| | 초산전분(Perfectamyl Gel MB™) | 80 g |
| 배합물 2 | 퀴놀린 멜로우 | 2 g |
| | 이산화티타늄 | 3 g |
| | 정제수 | 15 g |

실시에 3각성분의 배합비를 다음과같이 하여 실시예 1의 방법에 따라서 연질캡셀의 외막용 조성물을 제조하였다.

| | 성분 | 중량 |
|-------|---------------------------|-------|
| 배합물 1 | 젤라틴 | 220 g |
| | 글리세롤 | 330 g |
| | 정제수 | 200 g |
| | 초산전분(Perfectamyl Gel MB™) | 150 g |
| | 산화전분(Perfectamyl Gel 45™) | 100 g |
| 배합물 2 | 레몬맛 착향제(오일) | 10 g |
| | 시트릭산 | 5 g |
| | 아스파탐 | 3 g |
| | 퀴놀린 멜로우 | 2 g |
| | 이산화티타늄 | 3 g |
| | 정제수 | 15 g |

실시에 4각성분의 배합비를 다음과같이 하여 실시예 1의 방법에 따라서 연질캡셀의 외막용 조성물을 제조하였다.

| | 성분 | 중량 |
|-------|---------------------------|-------|
| 배합물 1 | 젤라틴 | 260 g |
| | 글리세롤 | 350 g |
| | 정제수 | 270 g |
| | 초산전분(Perfectamyl Gel MB™) | 120 g |
| 배합물 2 | 레몬맛 착향제(오일) | 50 g |
| | 시트릭산 | 10 g |
| | 아스파탐 | 10 g |
| | 퀴놀린 멜로우 | 2 g |
| | 이산화티타늄 | 3 g |
| | 정제수 | 15 g |

실시에 5각성분의 배합비를 다음과같이 하여 실시예 1의 방법에 따라서 연질캡셀의 외막용 조성물을 제조하였다.

| | 성분 | 중량 |
|--|------|-------|
| | 젤라틴 | 200 g |
| | 글리세롤 | 312 g |

| | | |
|-------|-------------|-------|
| 배합물 1 | 정제수 | 212 g |
| | 옥수수전분 | 143 g |
| | 아라비아검 | 133 g |
| 배합물 2 | 레몬맛 착향제(오일) | 10 g |
| | 시트릭산 | 5 g |
| | 아스파탐 | 3 g |
| | 취놀린 엘로우 | 2 g |
| | 이산화티타늄 | 3 g |
| | 정제수 | 15 g |

실시에 6각성분의 배합비를 다음과 같이 하여 실시예 1의 방법에 따라서 연질캡셀의 외막용 조성물을 제조하였다.

| | | |
|-------|-------------|-------|
| 배합물 1 | 성분 | 중량 |
| | 젤라틴 | 290 g |
| | 글리세롤 | 250 g |
| | 정제수 | 240 g |
| | 옥수수전분 | 140 g |
| 배합물 2 | 아라비아검 | 80 g |
| | 레몬맛 착향제(오일) | 10 g |
| | 시트릭산 | 5 g |
| | 아스파탐 | 3 g |
| | 취놀린 엘로우 | 2 g |
| | 이산화티타늄 | 3 g |
| | 정제수 | 15 g |

비교예 1 정제수 316 g 에 글리세롤 300g과 젤라틴 384g을 넣고 90℃로 가온하고, 감압교반하여 뽕운, 용해시켰다(배합물 1).

별도의 용기에 정제수 15 g 및 시트릭산 5g, 아스파탐 3g, 취놀린 엘로우 2 g, 이산화티타늄(TiO_2) 3 g 을 넣고 완전히 용해한 후 레몬 착향제(오일) 10 g을 추가하여 혼합하였다(배합물 2).

상기 배합물 1 및 2를 성형 30분전 강력히 교반하여 균질하게 분산시킨 다음 감압하여 기포를 제거하여 본발명에 따른 연질캡셀의 외막용 조성물을 완성하였다.

비교예 2각성분의 배합비를 다음과 같이 하여 비교예 1의 방법에 따라서 연질캡셀의 외막용 조성물을 제조하였다.

| | | |
|-------|-------------|-------|
| 배합물 1 | 성분 | 중량 |
| | 젤라틴 | 434 g |
| | 글리세롤 | 200 g |
| | 정제수 | 366 g |
| 배합물 2 | 레몬맛 착향제(오일) | 10 g |
| | 시트릭산 | 5 g |
| | 아스파탐 | 3 g |
| | 취놀린 엘로우 | 2 g |
| | 이산화티타늄 | 3 g |
| | 정제수 | 15 g |

시험예 1 : 장기보관 안정성 시험1)중전내용물의 제조 및 연질캡셀의 제조아자경화유(HCO) 120 mg 과 황납 40 mg 을 완전히 용해하여 용액 1을 만들었다.

별도의 용기에 중쇄지방산트리글리세라이드(MCT) 420 mg, 레시틴 18 mg, 레몬 착향제 38 mg 및 솔비톨 600 mg 을 혼합하여 교반하면서 용액 1을 첨가하여 충분히 교반하였다.

위의 내용물을 밀링, 탈포하여 충전내용물을 만들었다.

위의 실시예 1 내지 6 및 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀의 외막용 조성물을 외피로 하여 상기의 충전 내용물을 로 타리다이언을 이용하여 내용물이 1236mg 이 되도록 충전 및 성형한 후 건조하여 연질캡셀을 완성하였다.

2) 장기 보관 안정성 시험 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀에 대하여 실온에서 2년간 보존하면서 최초, 6개월, 1년 및 2년 경과후에 경도, 파열강도, 뭉해도, 외관 및 저장시 질감의 5개 항목에 걸쳐서 안정성 시험을 행하였다.

(i) 경도 시험 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀은 각각 6개씩 취한 후 바레이스사(BAREISS)의 경도측정기(U-73)를 이용하여 경도를 측정하였다. 측정된 경도의 평균치는 표 1과 같다.

[표1]

경도 시험 결과표(단위 : Newton/20초).

| | 최초 | 6 개월 | 1 년 | 2 년 |
|-------|-----|------|-----|-----|
| 실시예 1 | 1.2 | 1.0 | 1.1 | 1.1 |
| 실시예 2 | 1.0 | 1.1 | 1.0 | 1.0 |
| 실시예 3 | 0.9 | 0.9 | 1.0 | 1.0 |
| 실시예 4 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 실시예 5 | 2.0 | 1.7 | 1.6 | 1.6 |
| 실시예 6 | 2.1 | 2.3 | 1.9 | 1.8 |
| 비교예 1 | 2.0 | 0.9 | 0.5 | 0.4 |
| 비교예 2 | 2.3 | 2.0 | 0.8 | 0.6 |

표1의 실험결과에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1 내지 6에 따른 연질캡셀은 2년의 경과후까지도 경도의 변화가 거의 없이 처음의 경도가 유지되었으나, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀의 경우 1년 경과이후부터 경도가 급속히 감소하였다.

(ii) 파열강도 시험 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀을 각각 3개씩 취한 후 주지하라 세이사쿠쇼(JUJIHARA SEISAKUSHO)사의 파열강도계(No.174886)를 이용하여 파열강도를 측정하였다. 측정된 파열강도의 평균치는 표 1과 같다.

[표2]

파열강도 시험 결과표(단위 : Kg 중).

| | 최초 | 6 개월 | 1 년 | 2 년 |
|-------|----|------|-----|-----|
| 실시예 1 | 18 | 18 | 17 | 15 |
| 실시예 2 | 18 | 17 | 17 | 16 |
| 실시예 3 | 20 | 20 | 19 | 18 |
| 실시예 4 | 20 | 20 | 19 | 18 |
| 실시예 5 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 실시예 6 | 20 | 20 | 19 | 19 |
| 비교예 1 | 20 | 14 | 10 | 8 |
| 비교예 2 | 17 | 14 | 11 | 10 |

표 2의 실험결과에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1 내지 6에 따른 연질캡셀은 2년의 경과 후까지도 파열강도의 변화가 거의 없이 처음의 강도가 유지되었으나, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀의 경우 장기보존시 강도가 급속히 감소하였다.

(iii) 외관 시험 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀 각각 100개에 대하여 외관시험을 행하였다. 결과는 표 3과 같다.

[표3]

외관 시험 결과표(탈색, 변형 갯수)

| | 최초 | 6 개월 | 1 년 | 2 년 |
|-------|----|-------|--------|---------|
| 실시에 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 비교예 1 | 0 | 3/100 | 70/100 | 100/100 |
| 비교예 2 | 0 | 0 | 30/100 | 48/100 |

표 3에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1 내지 6에 따른 연질캡셀은 2년의 경과 후에도 외관상의 변화가 거의 없이 처음의 외관이 유지되었으나, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀의 경우 장기보존시 변형, 탈색 등이 발생하는 캡셀이 많았다.

(iv) 저작시 질감 시험 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀을 각각 3개씩 취한 후, 6살의 유치원생 10명과 20세 직장여성 10명을 대상으로 시험하였다. 저작시 '내용물과 캡셀의 분리현상'을 느낀 인원수를 표 4에 나타내었다.

[표4]

저작시 질감 시험 결과표

| | | 최초 | 6 개월 | 1 년 | 2 년 |
|-------|------|----|------|-----|-----|
| 실시에 1 | 유치원생 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 직장여성 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 2 | 유치원생 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 직장여성 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 3 | 유치원생 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 직장여성 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 4 | 유치원생 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 직장여성 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 5 | 유치원생 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 직장여성 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 실시에 6 | 유치원생 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 직장여성 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 비교예 1 | 유치원생 | 3 | 5 | 10 | 10 |
| | 직장여성 | 4 | 6 | 10 | 10 |
| 비교예 2 | 유치원생 | 5 | 10 | 10 | 10 |
| | 직장여성 | 10 | 10 | 10 | 10 |

(v) 봉해도 시험 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀을 각각 6개씩 취한 후 통양상자의 봉해도 측정기(DIT-200/400)를 사용하고, 대한약전 봉해도 제 1법에 따라서 봉해도 시험을 실시하였다. 3번의 반복시험을 행하여 완전봉해시까지의 평균 소요시간을 측정하였다. 그 결과는 표 5와 같다.

[표5]

봉해도 시험 결과표(단위 : 분, 초)

| | 최초 | 6 개월 | 1 년 | 2 년 |
|--|----|------|-----|-----|
|--|----|------|-----|-----|

| | | | | |
|-------|--------|---------|---------|---------|
| 실시에 1 | 3분 25초 | 5분 10초 | 7분 20초 | 10분 10초 |
| 실시에 2 | 4분 11초 | 4분 50초 | 7분 28초 | 10분 20초 |
| 실시에 3 | 4분 50초 | 6분 30초 | 8분 10초 | 11분 10초 |
| 실시에 4 | 6분 10초 | 6분 40초 | 8분 30초 | 11분 40초 |
| 실시에 5 | 3분 50초 | 5분 30초 | 8분 10초 | 9분 10초 |
| 실시에 6 | 4분 10초 | 4분 30초 | 7분 20초 | 10분 |
| 비교예 1 | 8분 10초 | 15분 50초 | 23분 40초 | 28분 10초 |
| 비교예 2 | 9분 20초 | 13분 | 19분 | 23분 20초 |

표 5의 실험결과에서 알 수 있는 바와 같이, 최초에는 실시예 1 내지 6에 따른 연질캡셀과 비교예 1 및 2에 따른 연질캡셀의 붕해도가 비슷하였으나, 6개월 경과이후부터는 실시예 1 내지 6에 따른 캡셀의 붕해도는 완만히 감소한 반면, 비교예 1 및 2에 따른 캡셀은 급속히 붕해도가 저하되어 대한약전의 적합판정기준인 20분을 초과하여 부적합한 제제로 판정되었다.

반영의 효과

상기한 실험결과에서 알 수 있는 바와 같이, 본발명에 따른 연질캡셀 피막용 조성물을 포함하는 연질캡셀은 장기 보존시에도 최초의 경도 및 파열강도 등이 유지되어 변형 및 탈색되는 경우가 훨씬 적고, 또한 우수한 붕해성은 유지할 수 있으며, 저작시의 질감의 향상과 신속한 용출율을 유지하는 양호한 효과가 있다.

(57)청구의 범위

청구항1

조성을 총중량은 기준으로 5 - 30%의 전분류, 15 - 35 %의 젤라틴, 20 - 45%의 가스제 및 10 - 40%의 정제수로 구성된 저작가능한 연질캡셀 피막용 조성물.

청구항2

제 1항에 있어서, 10 - 24%의 전분류, 16 - 26 %의 젤라틴, 30 - 45%의 글리세롤 및 18 - 30%이 정제수로 구성된 조성물.

청구항3

제 2항에 있어서, 가스제는 글리세롤인 조성물.

청구항4

제 3항에 있어서, 전분류는 산화전분(Oxidized Starch), 아세틸아디핀산이전분(Acetylated Distarch Adipate), 아세틸인산이전분(Acetylated Distarch phosphate), 옥테닐호박산나트륨전분(Starch Sodium Octenyl Succinate), 인산일전분(Monostarch Phosphate), 인산이전분(Distarch Phosphate), 인산화인산이전분(Phosphated Distarch Phosphate), 초산전분(Starch Acetate), 히드록시프로필인산이전분(Hydroxypropyl Distarch Phosphate), 히드록시프로필전분(Hydroxypropyl starch), 옥수수전분, 감자전분, 고구마전분으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나이상의 전분 또는 이들의 혼합물인 조성물.

청구항5

제 4항에 있어서, 전분류는 초산전분, 산화전분 또는 옥수수전분인 조성물.

청구항6

제 5항에 있어서, 교미제, 감미제, 보존제, 착색제 및 향향제로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 보조제를 조성물 총중량을 기준으로하여 0.1 - 10%로 추가적으로 함유하는 조성물.

청구항7

제 6항에 있어서, 아라비아검(Arabic gum)을 추가적으로 함유하는 조성물.

청구항8

상기 제 1항의 조성물로부터 제조된 피막을 연질캡셀의 외막으로 하는 연질캡셀.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.